

## ハサン モハマド ザヒド氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

Functional analysis of a monoclonal antibody reactive against the C1C2 of Env obtained from a patient infected with HIV-1 CRF02\_AG

(HIV-1 CRF02\_AG 感染症例由来の Env C1C2 に対するモノクローナル抗体の機能解析)

ヒト免疫不全ウイルス HIV-1 の外被 (envelope: Env) タンパク質はウイルス粒子や感染細胞表面上に発現しており、そのため、中和抗体や抗体依存性細胞傷害 (ADCC: antibody-dependent cellular cytotoxicity) の主要標的となることが知られている。一方、ワクチンの臨床試験などから、中和活性を持たない抗体でも ADCC 活性を介して HIV-1 制御に有効なことも明らかにされてきた。しかしこれらの結果は、欧米に多いサブタイプ B の HIV-1 についての結果であり、他のサブタイプではほとんど研究がなされていない。

そこで本研究では、B 以外のサブタイプのうち、西アフリカで極めて頻度が高いだけでなく、世界レベルでも感染者の多い組換え型流行株 CRF02\_AG に着目し、その感染者の B 細胞から、申請者の所属研究室で確立された方法を用い、Env に結合するモノクローナル抗体 1E5 を単離し、以降の解析に用いた。

まず、様々な HIV-1 のサブタイプに由来する Env を用いてフローサイトメトリーで解析したところ、1E5 抗体が 35 種の Env 中 27 種に結合する (77%) ことが明らかにされた。また近年、IgG サブタイプの中では IgG1 よりも IgG3 が強い ADCC 活性を示す可能性が指摘されていることから、IgG1 型 1E5 を元に IgG3 型を作製して同様に解析したところ、実際に IgG3 型で高い Env 結合反応性を認めた。

そして、複数の CRF02\_AG 由来ウイルス株を用い、1E5 には直接 HIV-1 を中和する活性はないものの、ADCC 活性は有していることを見出した。Env 結合能解析の結果と一致して、IgG3 型が幾つかのウイルス株に対して IgG1 型よりも強い活性を示すことも見出した。1E5 は Env 内の C1C2 と呼ばれる領域に結合するが、IgG3 型 1E5 と他の Env 領域に結合する抗体 (4E9C) および HIV-1 侵入阻害低分子化合物 (YIR-821) との組み合わせることで、ADCC 活性の増強を認めた。4E9C と 1E5 の組み合わせに、C1C2 領域に結合する他の抗体 (A32) を加えると、さらなる ADCC の活性増強を認めた。

以上の結果から、CRF02\_AG 感染者由来の、C1C2 領域に結合する 1E5 抗体の IgG3 型は、IgG1 型よりも強い ADCC 活性を有し、さらに他の HIV-1 Env に対する抗体と組み合わせることで、活性が増強すると結論された。

審査においては、(1) CRF02\_AG サブタイプに着目した理由、(2) CRF02\_AG サブタイプ感染者由来抗体 1E5 が幅広い HIV-1 株に結合するメカニズム、(3) 1E5 産生 B 細胞を選択した経緯およびメモリー B 細胞の基本的性状について、(4) 抗体の中和活性ではなく、ADCC 活性に着目した理由、(5) 1E5 の抗体依存性細胞貪食能 (ADCP: antibody-dependent cell-mediated phagocytosis) について、(6) 主なエフェクター細胞として NK 細胞を用いた根拠、(7) Fc 受容体への結合能が IgG1 型と IgG3 型とで異なる結合強度をメカニズムおよび本研究で IgG3 型抗体に着目した意義、(8) フローサイトメトリー法で抗体の結合能を評価する際の定量性などの質疑があり、申請者からは概ね適切な回答や考察がなされた。本研究は HIV-1 に対するワクチンの開発にとって有用な情報を提供する可能性があり、学位授与に値すると評価された。

審査委員長 感染・造血学担当教授

鈴木 伸也